

Hyponatriæmi er en risikofaktor for osteoporose og knoglebrud

Anas Ould Si Amar, Jakob Præst Holm & Jens-Erik Beck Jensen

STATUSARTIKEL

Endokrinologisk
Afdeling, Hvidovre
Hospital

Ugeskr Læger
2016;178:V03160210

Osteoporose er en knoglesygdom, som er karakteriseret ved, at der er en nedsat knoglemasse og ændret mikroarkitektur af knoglerne, hvilket fører til en øget risiko for knoglebrud. Patofysiologien bag disse ændringer er en ubalance mellem knogleformation og resorption med et nettoknogletab til følge efter hver remodeleringscyklus. Ændringer i knoglekvaliteten, arkitekturen og matrixproteinerne kan påvirke knoglestabilitet og styrke. Dette forklarer, hvorfor patienter med samme T-score ikke har samme frakturrisiko. For voksne personer gælder det, at deres aktuelle knoglemasse er betinget af det maksimale knoglemineralindhold, de har opnået (*peak bone mass*), minus efterfølgende knogletab. Både størrelsen af den opnåede *peak bone mass* og knogletabet er multifaktoriel betinget og således afhængigt af genetiske og hormonelle faktorer samt livsfaktorer [1].

De diagnostiske kriterier, der benyttes for at kunne stille diagnosen osteoporose, er en T-score under -2,5 målt ved en DXA-skanning i hofteregionen eller lænderyggen eller tilstedeværelsen af en lavenergifrakstur de samme steder. Med disse kriterier estimeres det, at 41% og 18% af henholdsvis danske kvinder og mænd over 50 år har osteoporose [1]. Det vurderes, at 20.000 af de i alt 35.000 frakturer i hofter, ryg og underarme, der årligt ses i Danmark, er helt eller delvist betinget af osteoporose [2].

Tal fra Osteoporoseforeningen viser, at sygdommen er en stor økonomisk byrde for samfundet. Omkostningerne udgjorde i 2011 i omegnen af 4,6 mia. kr., og med den forventede stigning i den ældre population forventes dette beløb at nå 7,1 mia. kr. i 2025. Det er hovedsageligt udgifter til akut behandling af knoglebrud og efterfølgende hjælpeforanstaltninger, der udgør hovedparten af de samlede omkostninger [3]. Da

osteoporose hos patienter, der ikke har haft frakturer, er en asymptomatisk tilstand, er der potentielt mange penge at spare ved en effektiv forebyggende indsats. Det er især de modificerbare risikofaktorer, herunder hyponatriæmi, der er vigtige at kende og forebygge.

HYPONATRIÆMI, EN VIGTIG ELEKTROLYTFORSTYRRELSE

Hyponatriæmi er den hyppigste elektrolytforstyrrelse, der ses i klinikken. Den definatoriske grænseværdi for hyponatriæmi er internationalt set lettere divergerende, men normalt bruges en grænseværdi på 135-136 mM.

Prævalensen af hyponatriæmi varierer og er fundet at være op til 26% afhængigt af den benyttede grænseværdi og den undersøgte population. Prævalensen er størst blandt ældre personer, specielt de hospitaliserede, en gruppe, der i forvejen er i øget risiko for at opleve fald samt få osteoporose og frakturer [4]. Det er velkendt, at hyponatriæmi er associeret med en øget mortalitet og morbiditet, endvidere fandt man i en nyligt publiceret metaanalyse, at korrektion af hyponatriæmi førte til en reduktion i mortaliteten [5, 6].

Symptomer, som er forårsaget af hyponatriæmi, er typisk relaterede til centralnervesystemet og inkluderer hovedpine, kvalme, opkastning, muskelkrampe, desorientering og nedsatte reflekser. Disse symptomer er sparsomme ved mild (125-136 mM) og kronisk hyponatriæmi (udviklet over mere end 48 timer) [7]. De manglende symptomer er muligvis årsagen til, at mild hyponatriæmi anses som værende en benign tilstand, der typisk forbliver ukorrigeret. Et belgisk studie viste således, at dokumentationen af hyponatriæmi i indlæggelsesjournaler hos patienter med frakturer var yderst mangelfuld. Blandt 67 indlagte hyponatriæmiske patienter med knoglebrud var hyponatriæmi kun blevet journalført hos én, og hos langt hovedparten var P-natriumniveauet ikke korrigeret ved udskrivelsen [8].

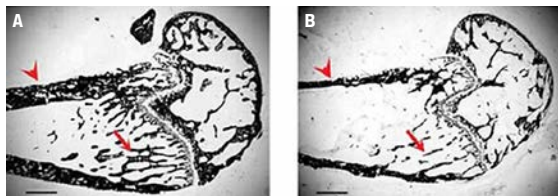
En præcis bestemmelse af ætiologien til hyponatriæmi er ofte svær, og i de fleste tilfælde kan der ikke peges på en enkelt årsag. Hyppige årsager til hyponatriæmi er diuretika og behandling med selektive serotoningoptagelseshæmmere samt idiopatisk *inappropriate secretion of antidiuretic hormone* (SIADH) [7].

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Hyponatriæmi er ikke en benign tilstand, men er associeret med øget risiko for fald, nedsat knoglemasse og øget frakturrisiko.
- ▶ Patienter med øget faldtendens eller frakturer, eller patienter, som vurderes at være i øget risiko for at få osteoporose, bør undersøges for hyponatriæmi.
- ▶ Ældre patienter med kronisk hyponatriæmi bør undersøges for osteoporose.

 **FIGUR 1**

Længdesnit af den distale femur hos rotter. Billederne viser udtyndning af trabekulær knogle (pil) og kortikal knogle (pilehoved) hos en hyponatriæmisk rotte (A) og en normonatriæmisk kontrolrotte (B).



SIADH ses endvidere ved visse cancerformer, herunder småcellet lungecancer. SIADH er typisk overdiagnosticeret og ikke biokemisk verificeret. Således viste et studie, at kun 47% af patienterne med en SIADH-diagnose havde fået en biokemisk verificeret diagnose [9].

Diuretikainduceret hyponatriæmi er af særlig klinisk interesse. Loopdiuretika øger udskillelsen af både natrium og calcium, mens thiazidbehandling ud over at kunne inducere hyponatriæmi virker calciumbesparende. Disse egenskaber kan muligvis forklare, hvorfor man i nogle studier har fundet en nedsat risiko for hoftebrud ved behandling med thiazider, mens man i andre har fundet en øget risiko for hoftebrud [10].

I de senere år er der kommet større fokus på de skadelige konsekvenser af mild, kronisk hyponatriæmi, idet data fra store populations- og dyrestudier har vist en sammenhæng mellem hyponatriæmi og fald, osteoporose og frakturer. Mekanismen bag denne sammenhæng er ikke endeligt klarlagt og er fortsat omdiskuteret.

HYPONATRIÆMI OG FALD

I flere epidemiologiske studier er der påvist en sammenhæng mellem hyponatriæmi og fald. *Renneboog et al* påviste i et case-kontrol-studie, at patienter med asymptomatisk kronisk hyponatriæmi havde ustabil gangfunktion og påvirkede kognitive funktioner, hvilket resulterede i øget risiko for fald. Uafhængigt af graden af hyponatriæmi havde patienterne en 67 gange øget risiko for fald sammenlignet med normonatriæmiske kontrolpersoner. Sammenhængen mellem fald og hyponatriæmi er yderligere understøttet af, at korrektionen af P-natrium førte til en stabilisering af gangfunktionen [11].

En øget faldtendens er senere bekræftet i flere prospektive studier. *Hoorn et al* fandt en 1,35 gange øget risiko for at falde hos patienter med hyponatriæmi [12]. I et tilsvarende prospektivt studie med en mandlig population fandt man ligeledes, at prævalensen af fald var signifikant højere hos patienter med hyponatri-

æmi end hos dem uden (31,3% vs. 20,8%) [13]. Senest har *Verbalis et al* undersøgt effekten på den kognitive funktion, gang og posturale stabilitet efter korrektion af hyponatriæmi. Man fandt en ikkesignifikant forbedring i kognitiv funktion, gang og postural stabilitet ved korrektion i forhold til placebo. Den psykomotoriske hastighed, der blev undersøgt som led i undersøgelsen af den kognitive funktion, var dog signifikant forbedret [14].

Mekanismen bag den øgede faldtendens ved hyponatriæmi menes at involvere hjernens adaptive forsvarsmekanismer mod udviklingen af hjerneødem [15]. En hyponatriæmisk induceret ekstracellulær forskydning af glutamat kan muligvis forklare den ustabile gangfunktion og kognitive påvirkning, der ses blandt patienter med hyponatriæmi [15].

Fald er en selvstændig risikofaktor for at få hoftefrakturer og andre nonvertebrale frakturer uafhængigt af knoglemineraldensitet (BMD), og dette kan til dels forklare, hvorfor patienter med hyponatriæmi har en øget risiko for fraktur [16].

HYPONATRIÆMI OG OSTEOPOROSE

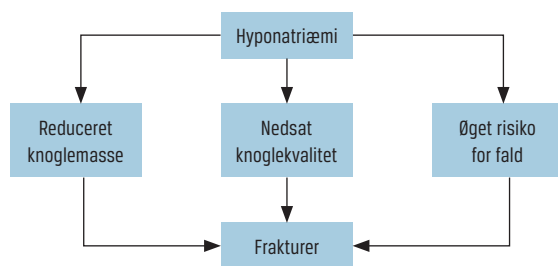
Op til en tredjedel af kroppens natrium findes i knoglematrix, hvoraf 40% er udskifteligt med natrium fra blodbanen [17]. En hypotese er, at der i tilfælde af hyponatriæmi frigives natrium fra knoglerne ved osteoklastisk nedbrydning af knoglematrix med et resulterende fald i BMD. Fænomenet menes at være meget lig den frigivelse af calcium fra knoglerne, der ses ved hypokalcæmi.

Resultaterne af en række cellekultur- og dyreforsøg støtter hypotesen om, at hyponatriæmi har en direkte skadelig effekt på knoglemasse og omsætning. *Verbalis et al* fandt en 30% reduktion i BMD hos rotter efter tre måneder med svær hyponatriæmi, som var blevet fremkaldt af infusion af desmopressin og flydende kost (**Figur 1**) [18]. *Barsony et al* fandt tilsvarende, at der var en dosis-respons-sammenhæng mellem faldende P-natriumniveau og øget osteoklastantal og -aktivitet. For at udelukke at effekten var medieret af en lav osmolaritet, blev denne korigeret med mannitol. Korrektionen førte til øget osteoklastantal og -aktivitet, hvilket indikerer, at natriumkoncentrationen frem for osmolariteten er vigtig for knoglepåvirkningen. Sekundær hyperparatyroidisme blev udelukket ved injektion af D-vitamin. Yderligere viste gruppen, at hyponatriæmiske rotter tabte knoglemasse langt hurtigere end de normonatriæmiske, og at natriumindholdet i knoglerne var lavest hos rotter med hyponatriæmi [19]. Gruppens seneste arbejde viste, at hyponatriæmi førte til ændringer i genekspressionen i både osteoklaster og nerveceller, hvilket muligvis kan forklare udviklingen af osteoporose og neurologiske deficit hos hyponatriæmiske patienter [20].



FIGUR 2

Mulige mekanismer, hvorved hyponatriæmi kan øge risikoen for frakturer.



I et studie af *Fibbi et al* fandt man, at hyponatriæmi førte til en ændret uddifferentiering af mesenkymale stamceller i retning af den adipogene cellelinje på bekostning af osteoblastuddifferentiering. Osteoblasterne havde endvidere en øget ekspresion af osteoklaststimulerende molekyler og en forringet tubulinstruktur, hvilket tydede på en nedsat knoglekvalitet [21].

Verbalis et al var de første, som foreslog, at den øgede frakturrisiko, som var blevet observeret hos patienter med hyponatriæmi, var medieret af et lavere BMD. Gruppen analyserede data fra The Third National Health and Nutrition Examination Survey III og fandt, at patienter med hyponatriæmi havde en næsten tre gange højere risiko for at få osteoporose i hoften end patienter uden hyponatriæmi [18].

Resultaterne af andre studier understøtter disse fund. *Afshinnia et al* påviste, at jo længere varighed og desto sværere grad af hyponatriæmi, jo større var risiko for at få osteoporose [22]. I fortsættelse heraf påviste *Kruse et al*, at et stigende P-natriumindhold var associeret med en lavere oddsratio for osteoporose [23].

I et case-kontrol-studie, der inkluderede over 150.000 patienter, påviste *Usala et al* tilsvarende, at patienter med kronisk hyponatriæmi var i større risiko for at udvikle osteoporose end patienter med akut hyponatriæmi [24].

Senest har man i et dansk studie vha. data fra nationale registre og spørgeskemaoplysninger fundet en signifikant reduceret T-score i hofte-regionen hos kvinder med hyponatriæmi [25].

Man fandt yderligere en dosisafhængig sammenhæng mellem stigende S-natriumniveau og en højere T-score. Denne sammenhæng persisterede selv efter omfattende justering for potentielle konfoundere.

Mild kronisk hyponatriæmis negative påvirkning af BMD er fundet at persistere trods behandling med bisfosfonater. Tilsvarende fandt man i en kasuistik, at behandling med IV-bisfosfonat var uden effekt på den lumbale BMD, hvorimod fjernelse af et ADH-secerende neoplasme førte til stigning i BMD [26]. Effekten

af hyponatriæmi på BMD ser således ud til at være ganske alvorlig.

HYPONATRIÆMI OG FRAKTURER

I flere store observationelle studier er der dokumenteret en øget frakturrisiko hos patienter med hyponatriæmi. På trods af at der mangler randomiserede interventionsstudier, er der stærke indikationer for en reel kausal sammenhæng. I både retro- og prospektive studier er der påvist en konsistent øget risiko for knoglebrud ved hyponatriæmi. I en nyligt publiceret metaanalyse, hvor man analyserede 29 studier, blev der fundet en signifikant association mellem hyponatriæmi og både osteoporose og frakturer [27]. I et matchet case-kontrol-studie observerede *Kengne et al*, at patienter med hyponatriæmi havde en fire gange øget risiko for brud efter justering for potentielle konfoundere [8]. I et lignende studie påviste *Sandhu et al* en 2,5 gange øget risiko for brud ved hyponatriæmi [28]. I et stort amerikansk studie blev det påvist, at både akut og kronisk hyponatriæmi var relateret til øget risiko for fraktur på henholdsvis 3,1 og 4,6 [24].

En svaghed ved disse studier er, at man ikke var i stand til at korrigere for forskelle i BMD. I to studier har man efterfølgende været i stand til dette. *Kinsella et al* påviste en to gange øget risiko for fraktur uafhængigt af BMD [29], mens *Holm et al* ligeledes kunne vise, at patienter med hyponatriæmi havde en to gange øget hazard ratio for fraktur inden for en periode af seks måneder før til 12 måneder efter diagnosticering af hyponatriæmi [25].

Resultaterne af ovenstående studier indikerer, at den øgede risiko for frakturer ikke alene kan forklares med den nedsatte knoglemasse. Der er ikke tvivl om, at en øget faldtendens også er en del af årsagssammenhængen og herved bidrager til den samlede øgede risiko på linje med BMD.

Hoorn et al fandt i modsætning til, hvad man havde fundet i andre studier, ikke et lavere BMD hos patienter med hyponatriæmi, men derimod en signifikant øget risiko for både fald og frakturer [12]. Den forøgede risiko for frakturer persisterede efter justering for fald. *Jamal et al* fandt tilsvarende både en signifikant øget forekomst af fald og en nedsat knoglemasse hos patienter med hyponatriæmi, men også disse patienters øgede frakturrisiko var uafhængig af forskelle i BMD og faldtendens. Begge studier viste en signifikant øget risiko for vertebrale frakturer, som typisk ikke er relateret til fald.

Således ser det ud til, at hverken fald eller nedsat knoglemasse alene kan forklare hele sammenhængen mellem hyponatriæmi og øget frakturrisiko (Figur 2). En tredje mulig forklaring kunne være, at patienter med hyponatriæmi har en forringet knoglekvalitet, der er helt eller delvist uafhængig af BMD. *Borgens* har på-

vist, at en lav ekstracellulær natriumkoncentration kan hæmme reparationen af mikrofrakturer i knoglevæv uden at påvirke BMD, hvorved frakturrisikoen øges [30].

KONKLUSION

Et kendskab til sammenhængen mellem hyponatriæmi, fald, osteoporose og frakturer kan have stor betydning i den kliniske hverdag. Patienter, som er indlagt efter fald, med frakturer eller osteoporose, bør undersøges for eventuel hyponatriæmi og dokumenterede deficit bør søges korrigeret. Studier har vist, at risikoen for fald kan begrænses, og mortaliteten reduceres ved korrektion af hyponatriæmi, hvilket understreger vigtigheden af at korrigerer hyponatriæmi hos selv tilsyneladende asymptomatiske patienter. Omvendt bør ældre patienter med hyponatriæmi undersøges for osteoporose.

Den eksakte mekanisme, hvormed knoglevævet responderer på hyponatriæmi, er stadig ukendt, men har stor forskningsmæssig interesse, da yderligere viden herom vil kunne danne baggrund for medikamentel forebyggelse og behandling af osteoporose.

SUMMARY

Anas Ould Si Amar, Jakob Præst Holm & Jens-Erik Beck Jensen:

Hyponatraemia is a risk factor for osteoporosis and bone fracture

Ugeskr Læger 2016;178:V03160210

There is increasing evidence that mild hyponatraemia is associated with fractures. This association seems to be partially mediated by a reduced bone mass and an increased risk of falling. Large population studies have shown that other factors such as bone quality may be important. Hyponatraemia should not be considered a benign and asymptomatic condition, and an increased awareness, especially in the elderly patients with chronic hyponatraemia, is warranted. Sodium status should be evaluated in patients who experience falls, fractures or are at increased risk of having osteoporosis.

KORRESPONDANCE: *Anas Ould Si Amar*. E-mail: ouldsiamar@gmail.com

ANTAGET: 5. juli 2016

En fuld referenceliste kan fås ved henvendelse til den korrespondanceansvarlige forfatter.

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 12. september 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Hyldstrup L. Osteoporose, calcium-metaboliske sygdomme og forstyrrelser i fosfat- og magnesiumstofskiftet. I: Baslund B, Kastrup J, Sørensens PS, red. *Medicin*. 1 ed. Fagl's Forlag, 2013:621-38.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Osteoporosis is markedly underdiagnosed: a nationwide study from Denmark. *Osteoporos Int* 2005;16:134-41.
- Hansen L, Mathiesen AS, Vestergaard P et al. A health economic analysis of osteoporotic fractures: who carries the burden? *Arch Osteoporos* 2013;8:126.
- Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta* 2003;337:169-72.
- Corona G, Giuliani C, Verbalis JG et al. Hyponatremia improvement is associated with a reduced risk of mortality: evidence from a meta-analysis. *PLOS ONE* 2015;10:e0124105.
- Holland-Bill L, Christiansen CF, Heide-Jørgensen U et al. Hyponatremia and mortality risk: a Danish cohort study of 279 508 acutely hospitalized patients. *Eur J Endocrinol* 2015;173:71-81.
- Kumar S, Berl T. Sodium. *Lancet* 1998;352:220-8.
- Gankam KF, Andres C, Sattar L et al. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *QJM* 2008;101:583-8.
- Verbalis JG, Greenberg A, Burst V et al. Diagnosing and treating the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Am J Med* 2016;129:537.
- Arampatzis S, Gaetcke LM, Funk GC et al. Diuretic-induced hyponatremia and osteoporotic fractures in patients admitted to the emergency department. *Maturitas* 2013;75:81-6.
- Renneboog B, Musch W, Vandemergel X et al. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006;119:71.e1-8.
- Hoorn EJ, Rivadeneira F, van Meurs JB et al. Mild hyponatremia as a risk factor for fractures: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2011;26:1822-8.
- Jamal SA, Arampatzis S, Harrison SL et al. Hyponatremia and fractures: findings from the osteoporotic fractures in men study. *J Bone Miner Res* 2015;30:970-5.
- Verbalis JG, Ellison H, Hobart M et al. Tolvaptan and neurocognitive function in mild to moderate chronic hyponatremia: a randomized trial (INSIGHT). *Am J Kidney Dis* 2016;67:893-901.
- Hannon MJ, Verbalis JG. Sodium homeostasis and bone. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014;23:370-6.
- Holloway KL, Kotowicz MA, Lane SE et al. FRAX (Aus) and falls risk: association in men and women. *Bone* 2015;76:1-4.
- Bergstrom WH, Wallace WM. Bone as a sodium and potassium reservoir. *J Clin Invest* 1954;33:867-73.
- Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y et al. Hyponatremia-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2010;25:554-63.
- Barsony J, Manigrasso MB, Xu Q et al. Chronic hyponatremia exacerbates multiple manifestations of senescence in male rats. *Age (Dordr)* 2013;35:271-88.
- Barsony J, Xu Q, Verbalis JG. Molecular mechanism of hyponatremia-induced osteoporosis [abstract]. *ASBMR 2015 Annual Meeting*.
- Fibbi B, Benvenuti S, Giuliani C et al. Low extracellular sodium promotes adipogenic commitment of human mesenchymal stromal cells: a novel mechanism for chronic hyponatremia-induced bone loss. *Endocrine* 2016;52:73-85.
- Afshinnia F, Sundaram B, Ackermann RJ et al. Hyponatremia and osteoporosis: reappraisal of a novel association. *Osteoporos Int* 2015;26:2291-8.
- Kruse C, Eiken P, Vestergaard P. Hyponatremia and osteoporosis: insights from the Danish National Patient Registry. *Osteoporos Int* 2015;26:1005-16.
- Usala RL, Fernandez SJ, Mete M et al. Hyponatremia is associated with increased osteoporosis and bone fractures in a large US health system population. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3021-31.
- Holm JP, Amar AO, Hyldstrup L et al. Hyponatremia, a risk factor for osteoporosis and fractures in women. *Osteoporos Int* 2016;27:989-1001.
- Kruse C, Eiken P, Verbalis J et al. The effect of chronic mild hyponatremia on bone mineral loss evaluated by retrospective national Danish patient data. *Bone* 2016;84:9-14.
- Upala S, Sanguaneko A. Association between hyponatremia, osteoporosis and fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1880-6.
- Sandhu HS, Gilles E, DeVita MV et al. Hyponatremia associated with large-bone fracture in elderly patients. *Int Urol Nephrol* 2009;41:733-7.
- Kinsella S, Moran S, Sullivan MO et al. Hyponatremia independent of osteoporosis is associated with fracture occurrence. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:275-80.
- Borgens RB. Endogenous ionic currents traverse intact and damaged bone. *Science* 1984;225:478-82.